



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Tratamento da infertilidade associada ao Síndrome do Ovário Poliquístico através do controlo metabólico

Artigo de revisão

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Aluna: Marta Maria Gaspar Veloso, nº 12909

Orientador: Dr. Joaquim Nunes

Ano 2015/2016

Índice

Glossário	3
Resumo/Abstract	4
Introdução	5
Definição e diagnóstico	5
Epidemiologia	6
Etiologia	7
Fisiopatologia	7
Manifestações clínicas e comorbilidades metabólicas e reprodutivas	8
Irregularidades menstruais e infertilidade	8
Obesidade e dislipidémia	8
Alteração do metabolismo da glicose e Diabetes Mellitus tipo 2	9
Síndrome Metabólico	9
Métodos e materiais	10
Resultados e discussão	10
Impacto das alterações metabólicas na infertilidade	10
Excesso de peso e obesidade central	10
Resistência à insulina	11
Dislipidémia	11
Síndrome Metabólico e risco cardiovascular	12
Tratamento da infertilidade associada ao SOP através do controlo metabólico	12
Perda ponderal, dieta e exercício físico	12
Metformina	13
Estatinas	16
Conclusões	18
Índice bibliográfico	19
Anexos	21
A	21
B-1	22
B-2	23
C-1	24
C-2	24

Glossário

AES	<i>Androgen Excess Society</i>
ASMR	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CREB-CRTC2	<i>cAMP-responsive element binding proteint-regulated transcriptional coactivator 2</i>
DM	Diabetes Mellitus
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	<i>Follicule-stimulating hormone</i>
HbA1C	Hemoglobina glicada
HDL	High-density lipoprotein
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i>
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
ICSI	<i>Intracytoplasmic sperm injection</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LH	<i>Luteinizing hormone</i>
n	Tamanho da amostra em número de indivíduos
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Valor P
PCOS	<i>Polycystic ovary syndrome</i>
PMA	Procriação medicamente assistida
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
SHBG	<i>Sex hormone-binding globulin</i>
SHO	Síndrome de Hiperestimulação Ovária
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico

Resumo

O Síndrome do Ovário Poliquístico é a doença endocrinológica mais frequente em mulheres em idade reprodutiva. Do ponto de vista diagnóstico assenta na tríade: hiperandrogenismo, oligo-anovulação e ovários poliquísticos. A infertilidade é um dos seus aspetos clínicos com mais impacto psicológico, estando presente em 75% das mulheres. O mecanismo fisiopatológico é o ambiente ovárico hiperandrogénico, com consequente oligo-anovulação. As complicações metabólicas do SOP (excesso de peso/obesidade, resistência à insulina e dislipidémia), que se resumem numa entidade clínica designada Síndrome Metabólico, relacionam-se com este estado de subfertilidade. Podemos assumir a presença desta correlação não só pelos mecanismos fisiopatológicos comuns e relação estatística comprovada, mas também pelo facto das terapêuticas dirigidas ao Síndrome Metabólico contribuírem para o restabelecimento da função ovárica, potenciarem a ovulação e melhorarem o desfecho reprodutivo. A instituição de uma dieta hipocalórica e perdas de peso superiores a 5% melhoram a função ovulatória e aumentam a taxa de gravidez. A metformina (antidiabético oral que aumenta a sensibilidade à insulina) demonstrou-se particularmente útil quando associada ao clomifeno, aumentando a resposta a este indutor da ovulação, no tratamento da infertilidade. A sinvastatina reduz comprovadamente o hiperandrogenismo mas a evidência a favor da sua utilização neste contexto é escassa e controversa.

Abstract

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder among reproductive-aged women worldwide. The diagnosis of PCOS is based on the presence of the clinical triad: hyperandrogenism, oligo-anovulation and polycystic ovaries. Infertility is one of its clinical aspects with major psychological burden and it affects 75% of these women. The pathophysiologic mechanism is an hyperandrogenic ovarian environment, which causes oligo-anovulation. The metabolic complications of PCOS (overweight/obesity, insulin resistance and dislipidemia), composing the clinical entity known as the metabolic syndrome, correlate with this subfertile status. We can infer the presence of this correlation because of the pathophysiologic mechanisms that they share and their statistical linkage, but also because the therapies directed at the metabolic syndrome also ameliorate ovarian function, potentiate ovulation and improve the reproductive outcome.

Hypocaloric diet and weight loss as little as 5% improve ovarian function and pregnancy rate. Metformin (an insulin sensitizer drug used in diabetes mellitus) is particularly useful when combined with clomiphene, enhancing the response to this ovulation induction agent, in the infertility treatment. Simvastatin clearly reduces hyperandrogenism, but the evidence supporting its use in this context is sparse and controverse.

Introdução

O SOP é uma patologia endocrinológica com variadas manifestações noutros sistemas do organismo, repercutindo-se a nível ginecológico, obstétrico, metabólico, cardiovascular e psicológico.

Entre as várias consequências possíveis, destaca-se neste trabalho a diminuição da fertilidade. Esta é o resultado de múltiplas interações hormonais e metabólicas e, como tal, a sua abordagem terapêutica pode ser feita por estas diferentes vias.

Uma vez iniciada a pesquisa sobre infertilidade associada ao SOP, verificou-se a existência de literatura dedicada à caracterização da relação entre a infertilidade e o síndrome metabólico, que tão frequentemente ocorre nestas doentes. Este trabalho de revisão pretende, em primeiro lugar, caracterizar as opções terapêuticas que, tendo como alvo primário as alterações metabólicas, trazem benefícios ao tratamento da infertilidade associada ao SOP. Pretende-se também averiguar quais destas alterações metabólicas podem ser consideradas fatores preditivos de infertilidade.

Definição e diagnóstico

O SOP é um distúrbio complexo e heterogéneo que se acompanha de manifestações clínicas variadas que surgem em relação com a tríade fisiopatológica que o caracteriza: hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários poliquísticos [1]. Foram desenvolvidas várias propostas de critérios de diagnóstico ao longo das últimas duas décadas (Tabela 1).

Em 1990, foram desenvolvidos pelo *National Institutes of Health* (NIH) os primeiros critérios, que exigem a presença de: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) irregularidades menstruais. Posteriormente, no seguimento do primeiro *Consensus Workshop Group* promovido pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASMR), que se realizou em 2003, foram publicados critérios revistos para o diagnóstico do SOP,

segundo os quais bastam dois dos três seguintes: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) oligo-ovulação ou anovulação; 3) ovários poliquísticos (Critérios de Rotterdam, 2003)[2]. Por fim, em 2006, a *Androgen Excess Society* (AES) propôs novos critérios, que incluem obrigatoriamente a presença de: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) disfunção ovárica e/ou ovários poliquísticos. Todos estes critérios têm como premissa inicial a exclusão prévia de outros distúrbios hormonais ou de excesso de androgénios [3].

Tabela 1: Critérios para o Diagnóstico do Síndrome do Ovário Poliquístico[3]		
NIH 1990	ESHRE/AMSR (Critérios de Rotterdam) 2003	AES 2006
Inclui todos os seguintes:	Inclui dois dos seguintes:	Inclui todos os seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial
<ul style="list-style-type: none"> Irregularidades menstruais 	<ul style="list-style-type: none"> Oligo-ovulação ou anovulação 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção ovárica ou ovários poliquísticos
	<ul style="list-style-type: none"> Ovários poliquísticos 	

Adaptado de: AACE/ACE Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

Epidemiologia

O SOP é a doença endocrinológica mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. A sua prevalência varia nas diferentes fontes bibliográficas, situando-se entre os 5% e os 10% na maioria das fontes [4-9], entre os 5% e os 15% noutras [10, 11] noutras, chegando até a valores de 9% a 21% segundo alguns autores [12]. Fauser et al. descrevem que utilizando os critérios NIH estima-se uma prevalência entre 6% e 10%, sendo que quando são aplicados os critérios de Rotterdam, esta pode aumentar até 15% [1]. O SOP encontra-se, provavelmente, subdiagnosticado, tratando-se também por vezes de um diagnóstico de exclusão [12]. Estima-se que a ocorrência de infertilidade entre as mulheres diagnosticadas com SOP ascenda aos 75% [7]. Entre mulheres inférteis, a prevalência do SOP é de 15% a 20% [13]. Este constitui a principal causa de infertilidade pelo mecanismo de anovulação, correspondendo a 80% destes casos [6].

Etiologia

A etiologia do SOP permanece pouco esclarecida. Trata-se de um distúrbio endocrinológico e metabólico que cursa com elevação dos androgénios e aumento da resistência à insulina [12]. Segundo alguns autores, esta insulinoresistência terá uma provável causa intracelular, um defeito da cascata de sinalização [14]. Estudos realizados em irmãs gémeas e outras familiares revelaram a existência de uma componente genética [15]. Alguns autores sugeriram que o SOP apresenta uma hereditariedade de transmissão dominante ligada ao cromossoma X [13].

Fisiopatologia

O SOP resulta da interação entre alguns fenómenos metabólicos que assumem um papel central no desenvolvimento de todas as manifestações clínicas associadas e comorbilidades. Alterações como o excesso de androgénios circulantes, a resistência à insulina de causa intracelular e aumento da razão LH:FSH (*luteinizing hormone:follicle-stimulating hormone ratio*) são pilares fisiopatológicos do SOP [5, 14]. Não é possível explicá-los isoladamente, uma vez que são causa e efeito entre si, potenciando-se mutuamente.

A exposição aumentada a androgénios causa um aumento da frequência dos pulsos de secreção de GnRH (*gonatropin-releasing hormone*) por um mecanismo de feedback negativo (a produção de progesterona está diminuída pelo facto de não ocorrer ovulação frequente), o que promove a secreção preferencial de LH relativamente à FSH, com consequente sobrestimulação das células da teca nos folículos ováricos. Isto conduz ao aumento da produção de androgénios (testosterona e androstenediona) por estas células. Pela diminuição da concentração relativa de FSH, a conversão destes androgénios a estrona e estradiol (pelas células da granulosa) não é efetuada [13, 16]. Desta forma, é perpetuado o ambiente hiperandrogénico, que provoca a paragem de desenvolvimento dos folículos antrais e impede a ovulação.

A anovulação crónica é a principal responsável pela subfertilidade associada ao SOP. Por outro lado, a hiperinsulinémia e resistência periférica à insulina assumem também um papel central nesta doença ao potenciarem a ação das enzimas androgenizantes (17 α -hidroxilase) ao nível das células da teca e ao diminuírem a concentração de SHBG (*sex hormone-binding globulin*), reforçando o hiperandrogenismo [13, 14]. A sua causa não é

totalmente compreendida, mas deverá estar associada a um defeito na sinalização intracelular mediada pelo recetor de insulina nos miócitos e adipócitos. Verifica-se também uma diminuição dos níveis circulantes de adiponectina, a hormona responsável pela regulação da glicémia e do metabolismo lipídico [13]. Por fim, a hiperinsulinémia promove o aumento da produção de IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) pelo fígado, que por sua vez potencia a produção de testosterona ao nível do ovário [16] – Anexo A. Ao reforçar os mecanismos que causam a anovulação crónica, e por induzir alterações patológicas nos oócitos, a hiperinsulinémia torna-se também uma causa da subfertilidade e eventos obstétricos adversos que se verificam nas mulheres com o diagnóstico de SOP.

Manifestações clínicas e comorbilidades metabólicas e reprodutivas

A apresentação clínica do SOP é muito variável entre indivíduos. Para além das manifestações metabólicas e reprodutivas aqui desenvolvidas, este síndrome também é composto por manifestações dermatológicas (acne e hirsutismo), cardiovasculares (hipertensão arterial e aumento do risco cardiovascular) e ginecológicas (ovários poliquísticos).

Irregularidades menstruais e infertilidade

As irregularidades menstruais traduzem a existência de anovulação crónica. Existe oligomenorreia se, numa mulher adulta, o ciclo menstrual tem uma duração superior a 35 dias. No entanto, em 15% das mulheres hiperandrogénicas com ciclos regulares, também ocorre anovulação [3]. Por outro lado, tanto as mulheres amenorreicas como as oligomenorreicas podem ovular esporadicamente, e os ciclos menstruais podem tornar-se mais regulares ao longo da vida. A principal complicação associada à anovulação crónica é, naturalmente, a infertilidade, que se verifica em 75% das mulheres diagnosticadas com SOP [7].

Obesidade e dislipidémia

O excesso de peso e a obesidade são comorbilidades muito frequentemente associadas ao SOP, embora ainda não esteja esclarecido se são consequências diretas desta doença. A prevalência de excesso de peso ou obesidade entre as doentes com SOP é muito variável nas diferentes fontes bibliográficas e populações estudadas. Estima-se que a percentagem de mulheres com excesso de peso (e não obesas) varie entre 10% e 37% consoante o país

estudado, e que nos EUA e na Austrália a prevalência de obesidade entre mulheres diagnosticadas esteja entre os 61% e os 76% [1]. Num estudo realizado em 374 doentes, já mencionado, a prevalência de excesso de peso ou obesidade foi de 65.8%, com um IMC médio de 30.8 kg/m² [11]. As mulheres com SOP têm maior tendência para apresentar obesidade do tipo central, o que se associa à resistência periférica à insulina e constitui um risco acrescido de complicações reprodutivas e metabólicas [1].

Também a prevalência de dislipidémia se encontra aumentada entre as mulheres com SOP, comparativamente à população em geral, o que se deve provavelmente à resistência aumentada à insulina [5]. Os níveis séricos de triglicéridos, colesterol-LDL e colesterol total são os mais afetados, e estas alterações são mais acentuadas em doentes com hiperandrogenismo severo [1].

Alteração do metabolismo da glicose e Diabetes Mellitus tipo 2

As alterações do metabolismo da glicose são comorbilidades muito frequentes no SOP, não sendo exclusivas das doentes com excesso de peso ou obesidade. De facto, o SOP é um fator de risco independente para o desenvolvimento de resistência à insulina [5]. Detti et al. (2015) documentaram, num universo de 374 doentes com SOP, a ocorrência de acantose nigricans em 20.0% dos casos, hiperinsulinémia em 70.2% e aumento da HbA1c (hemoglobina glicada) em 37.3%. O aumento da glicose em jejum e na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) verificou-se em 7.4% e 2.7% dos doentes, respetivamente, o que levou à conclusão de que o exame mais sensível para a deteção de intolerância à glicose é a medição da HbA1c [11]. O risco de desenvolver intolerância à glicose é superior em mulheres que apresentam oligo-ovulação/anovulação e hiperandrogenismo em simultâneo [1].

Síndrome Metabólico

Entre as manifestações clínicas associadas ao SOP, a obesidade central, a dislipidémia e a intolerância à glucose são também fatores preditivos major para o desenvolvimento de síndrome metabólico. Vários autores indicam que o hiperandrogenismo é também um fator de risco independente para o desenvolvimento do mesmo [5]. De facto, a taxa de prevalência do síndrome metabólico entre mulheres com o diagnóstico de SOP é superior à da população em geral, para o mesmo peso e faixa etária, sendo ainda mais elevada para as que apresentam oligomenorreia e hiperandrogenismo em simultâneo [1].

Métodos e materiais

Para a realização desta revisão teórica, foi utilizada a base de dados “PubMed” (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Foram pesquisados os termos “polycystic ovary syndrome” (13600 resultados), “pcos infertility” (1663 resultados), “pcos fertility” (777 resultados), “pcos treatment” (3586 resultados), “pcos metformin” (972 resultados), “pcos weight loss” (350 resultados) e “pcos simvastatin” (22 resultados). Foram selecionados artigos de língua inglesa, posteriores ao ano de 2011, inclusive, excetuando-se 5 artigos anteriores a esta data, que foram incluídos por conterem informação relevante, não encontrada em trabalhos mais recentes. Foi privilegiada a informação proveniente de meta-análises e ensaios randomizados e recomendações oficiais de associações internacionalmente reconhecidas. Os principais desfechos considerados foram: taxa de ciclos ovulatórios, taxa de gravidez e taxa de nascidos vivos.

Resultados e discussão

Impacto das alterações metabólicas na fertilidade

As alterações metabólicas e reprodutivas associadas ao SOP apresentam, conforme já foi descrito, múltiplos pontos em comum do ponto de vista fisiopatológico e clínico.

Excesso de peso e obesidade central

As mulheres com SOP apresentam uma distribuição adiposa tendencialmente andróide, ou seja, de predomínio visceral, quando comparadas com amostras ajustadas ao peso. Este aumento da gordura visceral associa-se a um maior grau de resistência à insulina, exacerbando as complicações metabólicas e reprodutivas da doença [1]. Também se verificou um aumento da adiposidade visceral em mulheres com IMC dentro da normalidade [8, 17]. No estudo que foi realizado em 374 mulheres, todas as que haviam tido um aumento de peso no passado, referiam um aumento da irregularidade menstrual. Os mesmos autores verificaram que todas as mulheres com gravidezes prévias, possuíam um IMC inferior no momento da concepção, comparativamente ao momento atual [11]. A relação patológica entre a obesidade central e o SOP prende-se com o papel do tecido adiposo na secreção parácrina e endócrina de uma proteína de fase aguda – proteína

amilóide A sérica ou *serum amyloid A protein*. Esta é produzida pelo fígado em resposta a estímulos inflamatórios, mas fora destes períodos ela é produzida sobretudo pelos adipócitos viscerais, sendo esta produção elevada na presença de adipócitos hipertróficos [8]. Pensa-se que o seu efeito pró-inflamatório (apesar de não ser a única molécula envolvida), seja um elemento-chave na disfunção endotelial, aterosclerose e resistência à insulina [8, 17]. Desta forma, o SOP resulta num estado inflamatório crónico, tal como é comprovado pelas quantificações séricas de proteína C reativa, citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, leucócitos e marcadores de inflamação endotelial. A inflamação é um estímulo direto para a produção ovárica excessiva de androgénios [17], agravando a oligo-anovulação, e dificultando a função reprodutiva. De facto, Timur et al. verificaram uma diminuição da taxa de gravidez no grupo de mulheres com valores elevados de proteína amilóide A sérica. Estes autores sugerem que a proteína terá uma função de modulação do metabolismo e transporte de colesterol, influenciando a esteroidogénese ovárica [8].

Resistência à insulina

Tal como já mencionado na descrição fisiopatológica do SOP, a hiperinsulinémia provoca o aumento da produção de androgénios, nomeadamente testosterona, através da estimulação da libertação de IGF-1 [5]. Detti et al. comprovaram esta relação, aferindo uma associação positiva entre a presença de hiperinsulinémia e o índice de androgénios livres (testosterona sérica:SHBG), ou seja, quanto maior o grau de resistência à insulina, mais marcado é o hiperandrogenismo [11]. Este ambiente hiperandrogénico tem um impacto negativo na ovulação, conduzindo ao estado de subfertilidade.

Dislipidémia

A dislipidémia associada ao SOP é tipicamente caracterizada por um aumento dos níveis de colesterol-LDL e diminuição dos níveis de colesterol-HDL, estando presente tanto em mulheres obesas, como não obesas [11]. O mecanismo para o aparecimento da dislipidémia ainda não se encontra totalmente esclarecido. Pensa-se que será secundária à resistência à insulina, por esta ser uma hormona essencial na regulação do metabolismo dos lípidos. No entanto, o hiperandrogenismo também pode afetar as lipoproteínas e os lípidos por um mecanismo independente da insulina [5]. Na verdade, o índice de androgénios livres aumentado (valor de *cut-off* a partir de 2.55) é fator preditivo de um nível de colesterol HDL inferior a 50 mg/dL [11].

Síndrome Metabólica e risco cardiovascular

Os diferentes componentes do síndrome metabólico presentes nas doentes com SOP atuam através de um denominador comum: o hiperandrogenismo. Os níveis de testosterona sérica e o índice de androgénios livres surgem como fatores preditivos positivos de resistência à insulina, dislipidémia e hipertensão arterial. O excesso de peso e obesidade correlacionam-se clinicamente com a oligo-anovulação e subfertilidade subsequente, através do aumento da androgénese promovido pela secreção de proteína sérica amiloide A.

Para além das complicações reprodutivas, todas estas manifestações clínicas do SOP culminam num incremento significativo do risco cardiovascular para estas mulheres. Os indicadores de risco cardiovascular (intolerância à glucose, DM tipo 2, dislipidémia e síndrome metabólica) são 3 vezes mais prevalentes em mulheres com SOP, e 2 vezes mais prevalentes se considerarmos amostras ajustadas ao IMC. Os fenótipos mais severos de SOP associam-se a maior risco cardiovascular.

Tratamento da infertilidade associada ao SOP através do controlo metabólico

É evidente a relação fisiopatológica e clínica entre as alterações metabólicas e a infertilidade associada ao SOP. Esta premissa permitiu repensar as medidas comportamentais e farmacológicas de controlo metabólico como possíveis opções terapêuticas na infertilidade. O trabalho desenvolvimento por múltiplos autores neste sentido é explanado em seguida.

Perda ponderal, dieta e exercício físico

Segundo Badawy e Elnashar, a redução do peso apresenta vários benefícios: melhoria do perfil endocrinológico, aumento da probabilidade de ovulação e gravidez. A regularização dos ciclos menstruais pode ocorrer a partir de perdas ponderais na ordem dos 5% do peso inicial. Pode incluir medidas comportamentais, farmacológicas ou cirúrgicas. [13].

Em 2013 foi publicada uma importante revisão bibliográfica que concluiu que as alterações comportamentais, como dieta e exercício físico, acarretam benefícios reprodutivos, metabólicos e endocrinológicos. Os autores recomendam a implementação de uma dieta com um aporte calórico diário de 1200-1500 kcal, acompanhada de exercício

físico moderado a intenso durante 30 min/dia, num mínimo de 5 vezes por semana, a todas as doentes com excesso de peso ou obesidade, podendo ser utilizado o orlistat em doentes em que as medidas comportamentais se mostrem insuficientes [18].

Um ensaio clínico publicado em 2015 estudou os efeitos da perda ponderal em 60 jovens com SOP, através da aplicação de uma dieta hipocalórica durante 6 meses, no número de episódios menstruais durante o mesmo período. Comparando com o grupo de controlo, observou-se no grupo da dieta um aumento de 35% no número de episódios menstruais (3.1 vs 2.3, $P = 0.01$) [19].

Um estudo publicado em 2016 avaliou os resultados de dois ensaios clínicos ($n = 329$), comparando as vantagens da perda ponderal prévia ao tratamento de fertilidade (através de dieta hipocalórica, exercício físico e orlistat) versus a indução imediata da ovulação, em mulheres obesas. Quando comparado com o grupo tratado imediatamente, o grupo submetido a alterações de estilo de vida apresentou uma taxa de ovulação de 62% vs. 45% (OR: 1.4, IC 95% 1.1-1.7, $P = 0.003$), uma taxa de gravidez clínica de 25% vs. 13% (OR: 1.9, IC 95% 1.0-3.4, $P = 0.04$) e uma taxa de nados vivos de 25% vs. 10.2% (OR: 2.5, IC 95% 1.3-4.7, $P = 0.01$) [20].

A evidência disponível favorece as alterações de estilo de vida em todas as mulheres com SOP. Mais ainda, podemos concluir que a perda ponderal prévia aos tratamentos de fertilização traz claros benefícios adicionais aos resultados dos mesmos.

Metformina

Assim que se reconheceu o papel da resistência à insulina na fisiopatologia do SOP, especulou-se acerca da utilidade terapêutica dos agentes farmacológicos que a reduzem, tal como a metformina. Este antidiabético oral do grupo das biguanidas é utilizado com muita frequência no tratamento da DM tipo 2. Reduz os níveis séricos de insulina, altera o seu efeito na biossíntese de androgénios e proliferação tecal ao nível do ovário e diminui o crescimento endometrial [13]. Estudos iniciais produziram alguma evidência favorável à sua utilização no SOP, mas os peritos que compuseram o Consenso de Tessalónica, em 2009, concluíram que este fármaco apenas deveria ser administrado em doentes com intolerância à glicose. Neste mesmo ano foi publicada uma meta-análise composta por três RCT's comparando os efeitos da metformina vs. clomifeno e da associação metformina+clomifeno vs. clomifeno em monoterapia. Quando avaliadas as taxas de

ovulação, gravidez e nascidos vivos, a associação entre os dois fármacos não se mostrou superior à monoterapia com qualquer um deles [21].

Em 2011 um ensaio randomizado duplamente-cego com uma amostra de 114 doentes comparou os efeitos da associação de medidas comportamentais (exercício físico e dieta hipocalórica) e metformina com a associação das mesmas medidas comportamentais e placebo, durante 6 meses. A associação de metformina não trouxe benefício adicional à taxa de ovulação nem aos níveis séricos de testosterona. A importância deste estudo foi comprometida por uma elevada taxa de abandono [22].

Em 2012, uma revisão sistemática da Cochrane envolvendo 707 doentes contempladas em oito RCT's, verificou uma taxa de gravidez significativamente superior com metformina vs. placebo (OR: 2.31, IC 95% 1.52-3.51) – Anexo B-1. Esta mesma revisão demonstrou também, num universo de 1208 doentes provenientes de 11 RCT's, um aumento de taxa de gravidez com a associação de metformina e clomifeno em comparação ao clomifeno em monoterapia (OR: 1.51, IC 95% 1.52-3.51) – Anexo B-2. No entanto, a associação de metformina acarretou um aumento da taxa de efeitos adversos gastrointestinais (2 RCT's, n = 489, OR: 3.31, IC 95% 2.11-5.20) [23].

Foram realizados estudos acerca do mecanismo de ação da metformina no SOP. Em 2013, um estudo demonstrou que o tratamento com metformina causa uma diminuição da expressão dos recetores de FSH e da expressão de aromatase (induzida pela FSH), através da diminuição da fosforilação do complexo CREB-CRTC2. Os autores concluíram que este fármaco atua no SOP não só pela sensibilização à insulina, mas também pela interferência nos processos de esteroidogénese ao nível das células da granulosa, diminuindo a produção de androgénios [24].

No mesmo ano, outro estudo avaliou o efeito da metformina nos níveis de adiponectina, HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) e níveis séricos de testosterona em mulheres com SOP e resistentes ao clomifeno. Verificou-se um aumento da concentração de adiponectina (tipicamente diminuída em doentes com SOP), diminuição da insulinoresistência e dos níveis de testosterona. Os dois últimos parâmetros foram fatores preditivos independentes de ciclos ovulatórios e ciclos menstruais regulares em resposta à metformina [25].

Foi realizado um RCT comparativo entre a associação de metformina e clomifeno (grupo A) vs. clomifeno em monoterapia (grupo B) no que diz respeito aos efeitos nas taxas de ovulação e gravidez, em 42 mulheres inférteis com o diagnóstico de SOP. O grupo A

apresentou uma melhor taxa de ciclos regulares (71.4% vs. 38.1%; $P = 0.03$) e resposta ovulatória (76.2% vs. 38.1%; $P = 0.021$) do que o grupo B. Para além disto, a taxa de gravidez objetivada por ecografia também foi significativamente superior no grupo A do que no grupo B (61.9% vs. 28.6%; $P = 0.03$) [26].

Em 2014 foi publicada uma revisão sistemática da Cochrane acerca da eficácia da metformina como terapêutica coadjuvante às técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), nomeadamente FIV (fertilização *in vitro*) e ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*). Dos nove RCT incluídos obteve-se uma amostra de 816 mulheres com SOP. Quando comparada com placebo ou nenhuma terapêutica, a metformina não demonstrou um aumento significativo da taxa de nados vivos (5 RCT's, $n = 551$, OR: 1.39, IC 95% 0.81-2.4) – Anexo C-1, embora tenha sido verificado um aumento da taxa de gravidez (8 RCT's, $n = 775$, OR: 95% 1.52; IC 95% 1.07-2.15) [27] – Anexo C-2.

Um estudo retrospectivo avaliou através de um inquérito *online* os resultados de 50.800 ciclos de FIV realizados em 101 centros de PMA localizados em 44 países, com o objetivo de caracterizar o uso de metformina neste contexto. O fármaco foi utilizado em 10.4% dos ciclos, sendo que 38.2% dos casos correspondiam à Europa. As justificações mais frequentes foram: má qualidade oocitária prévia, abortos recorrentes e hiperinsulinémia. Em 70% dos casos foi reportada um aumento da taxa de gravidez com metformina. Também em 70% das respostas foi referida uma diminuição do risco de aborto. 75% dos inquiridos alegam que a informação disponível na literatura é insuficiente para uma conclusão acerca do tratamento de doentes submetidas a FIV com metformina [28].

Ainda acerca da utilização da metformina no tratamento da infertilidade, foi publicada em 2015 uma revisão sistemática com meta-análise que contemplou 12 RCT's. Acerca das taxas de gravidez e de nados vivos não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo da metformina vs. placebo, sendo que apenas um estudo documentou aumento destas taxas no primeiro grupo [29].

Nas recomendações de 2013 da *Endocrine Society*, a metformina é mencionada como terapêutica adjuvante no tratamento da infertilidade associada ao SOP, no sentido de prevenir o síndrome da hiperestimulação ovárica (SHO) em doentes submetidas a FIV [30]. Para além do benefício adicional na indução da ovulação, a metformina apresenta ainda as vantagens de não ter efeitos adversos endometriais e ováricos e não apresentar uma taxa aumentada de gravidezes múltiplas. Apesar de ser recomendada a sua administração em mulheres com $IMC > 24 \text{ kg/m}^2$, existe já alguma evidência do benefício

terapêutico da metformina em doentes com valores inferiores de IMC [14]. Habitualmente o tratamento é iniciado com uma posologia de 500 mg diariamente, aumentando para 1000 mg após 1 semana e posteriormente para 1500 mg. A dose-alvo é de 1500 – 2550 mg/dia, verificando-se resposta clínica a partir de 1000 mg diários [13]. A bibliografia disponível traz algumas contradições relativamente à utilidade da metformina no tratamento da infertilidade associada ao SOP. Os mecanismos farmacológicos da sua atuação têm vindo a ser progressivamente compreendidos, mas os efeitos clínicos demonstrados são relativamente controversos. Na generalidade, a evidência demonstra o benefício da metformina na regularização dos ciclos menstruais, recuperação da ovulação e aumento da taxa de gravidez. Não é atualmente recomendável a sua escolha como tratamento de 1ª linha, mas a evidência favorece a sua associação ao clomifeno em doentes com SOP resistente a este agente. Também está comprovada a sua utilidade no contexto das técnicas de PMA, por reduzir a taxa de gravidez múltipla e SHO. Estas considerações são coincidentes com as conclusões de uma extensa revisão bibliográfica baseada em 14 meta-análises e 4 RCT's publicada em 2016 [31].

Estatinas

Um ensaio randomizado prospetivo cruzado, realizado em 2007, dividiu uma amostra de 48 mulheres com SOP em dois grupos: um deles foi submetido a 12 semanas de tratamento com sinvastatina associada a contraceptivo hormonal, seguidas de 12 semanas de contraceptivo em monoterapia; o segundo grupo foi submetido ao mesmo tratamento em ordem invertida. Na avaliação analítica às 12 semanas, verificou-se uma redução de testosterona livre de 58% com a associação vs. 35% com o contraceptivo hormonal ($P = 0.006$). Este mesmo estudo também evidenciou um efeito de redução dos níveis de LH atribuível à sinvastatina. A associação sinvastatina+contracetivo levou a uma diminuição dos níveis desta hormona em 37% ($P = 0.02$), e consequente redução da razão LH:FSH em 40% ($P = 0.01$) [32].

Em 2008 foi publicado um artigo de revisão acerca da utilidade terapêutica das estatinas no SOP. Para além do seu papel evidente no controlo da dislipidémia, existe evidência de que estas interferem no eixo hipotálamo-hipófise, contribuindo para a regulação da secreção de gonadotrofinas. Através da diminuição da secreção de LH, verifica-se uma diminuição da razão LH:FSH, com consequente redução da estimulação ovárica para a produção de androgénios. Para além deste mecanismo, ao inibirem a enzima HMG-CoA

reductase, as estatinas limitam a produção de colesterol e, consequentemente, a produção de androgénios pelas células da teca. Estes são dois dos mecanismos propostos para a atuação das estatinas no hiperandrogenismo que se verifica no SOP. Esta revisão bibliográfica concluiu que as estatinas podem ser usadas em mulheres com SOP e dislipidémia que não estão a tentar engravidar, por serem fármacos de categoria X da classificação da FDA para o risco de teratogenicidade [33].

No contexto das técnicas de PMA, foi realizado um estudo em 25 mulheres resistentes ao clomifeno, com o objetivo de determinar se a toma de sinvastatina durante os 2 meses anteriores ao tratamento alteraria a resposta ao indutor da ovulação. Não se verificaram aumentos significativos nas taxas de ovulação e gravidez, colocando-se a hipótese de interferência por parte da contraceção hormonal administrada previamente à sinvastatina [34].

Em 2011, foi elaborada uma revisão sistemática com meta-análise (Cochrane), com o propósito de compreender a eficácia e segurança da sinvastatina quando aplicada a 244 mulheres com SOP sem intenção de engravidar. Não se observou recuperação significativa da regularidade menstrual nem da ovulação espontânea. Constatou-se apenas uma diminuição significativa do estado de hiperandrogenismo, com uma diferença média de -0.90 nmol/L (3 RCT's, $n = 105$, IC 95% 1.18-0.62) [35].

Em Dezembro de 2015, foi publicado um ensaio clínico prospetivo e randomizado, comparando dois grupos de 20 mulheres com SOP que foram submetidas a ICSI: ao grupo A foi administrada sinvastatina e ao grupo B metformina, durante as 8 semanas prévias à injeção. Em termos clínicos (*score* de hirsutismo) e analíticos (avaliação metabólica e endocrinológica), a sinvastatina demonstrou-se eficaz. Atendendo ao número médio de oócitos em fase 2 da meiose (A: 1.35 vs. B: 2.00; $P = 0.48$), número médio de embriões grau A ao terceiro dia após injeção (A: 1.2 vs. B: 1.1; $P = 0.79$) e taxa de gravidez obtida em cada grupo (A: 35% vs. B: 30%; $P = 0.78$), os autores concluíram que tanto a sinvastatina como a metformina trazem benefícios clínicos e metabólicos importantes, mas não acrescentam um benefício significativo ao tratamento da infertilidade [7].

Da informação disponível acerca das estatinas é relevante salientar o tamanho reduzido das amostras, a variedade de contextos e populações estudadas, bem como a inclusão de mulheres sob contraceção ou sem intenção de engravidar. De um modo geral, a escassa evidência disponível não favorece a utilização da sinvastatina como parte do tratamento da infertilidade, apesar de estarem estudados vários mecanismos que o poderiam

justificar. Assim sendo, o tema carece de maior investigação, nomeadamente em diferentes populações e contextos clínicos, com diferentes dosagens ou durações de tratamento.

Conclusões

Pode concluir-se com esta revisão que, em mulheres com SOP, existe uma relação importante entre as alterações metabólicas e a infertilidade, a ter em conta na abordagem clínica da doença. Obesidade central, dislipidémia e hiperinsulinémia são fatores preditivos de hiperandrogenismo. O excesso de peso e obesidade causam uma maior disfunção ovária, associando-se clinicamente a menores taxas de ovulação e gravidez. Quanto às opções terapêuticas comportamentais, são evidentes os benefícios reprodutivos: a perda ponderal associa-se a taxas de êxito significativamente superiores no tratamento da infertilidade. Quando utilizada neste mesmo contexto, a metformina também se mostrou útil e segura, constituindo uma válida opção terapêutica coadjuvante em casos de SOP resistente ao clomifeno. A utilidade das estatinas na abordagem da infertilidade não está estabelecida, sendo necessária investigação clínica mais uniformizada e de maiores dimensões.

Índice bibliográfico

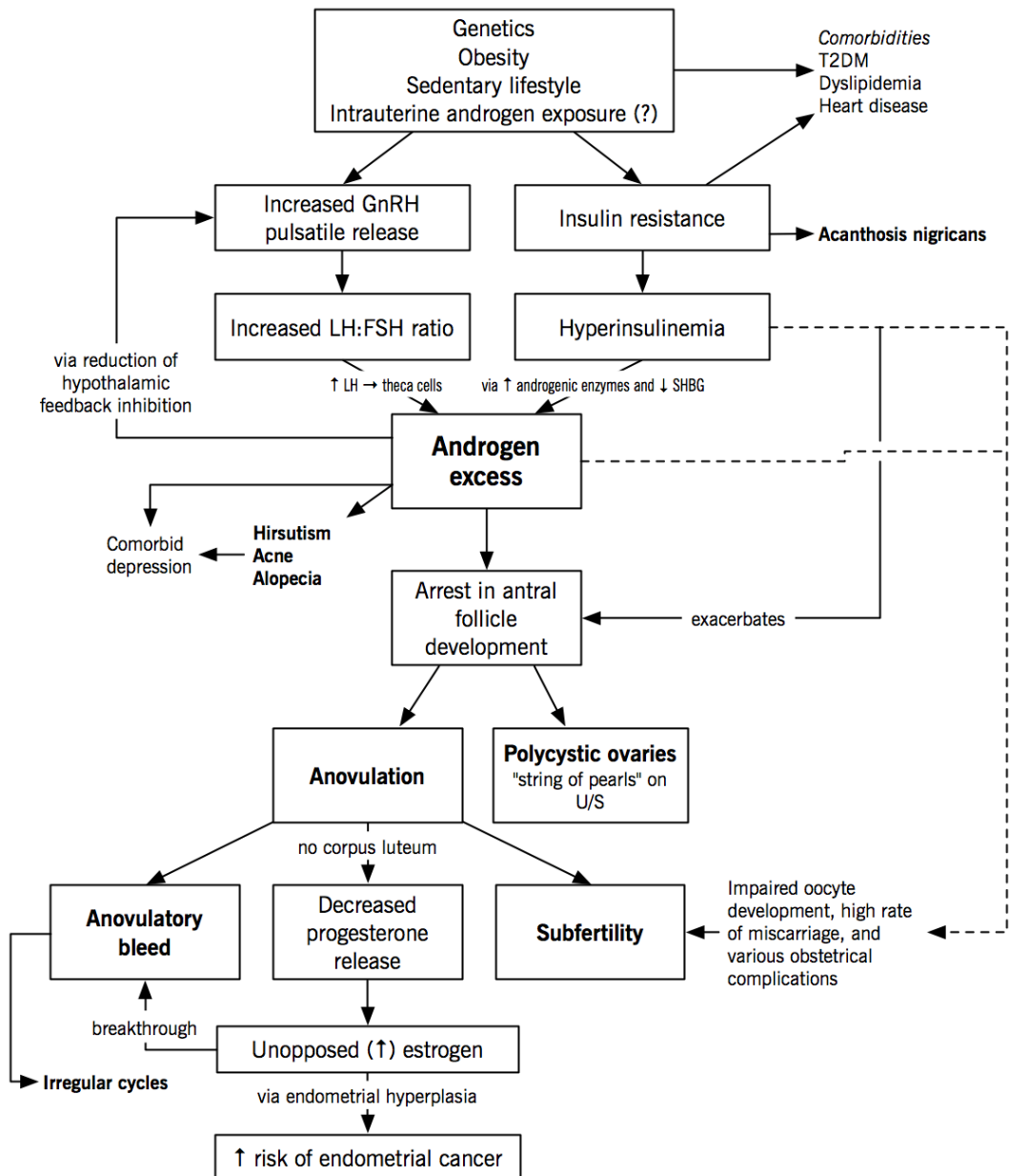
1. Fauser, B.C., et al., *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*. Fertil Steril, 2012. **97**(1): p. 28-38 e25.
2. Rotterdam, E.A.-S.P.c.w.g., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.
3. Goodman, N.F., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1*. Endocr Pract, 2015. **21**(11): p. 1291-300.
4. Jakubowicz, D.J., et al., *Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 524-9.
5. Han, Y., et al., *Metabolic effects of polycystic ovary syndrome in adolescents*. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015. **20**(3): p. 136-42.
6. Lebbi, I., et al., *Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful?* Front Surg, 2015. **2**: p. 30.
7. Pourmatroud, E., R. Mohammadjafari, and M. Roozitalab, *Comparison of Metformin and Simvastatin Administration in Women With Polycystic Ovary Syndrome Before Intra-Cytoplasmic Sperm Injection Cycle: A Prospective, Randomized, Clinical Trial Study*. Iran Red Crescent Med J, 2015. **17**(12): p. e20082.
8. Timur, H., et al., *The effect of serum and follicular fluid amyloid-associated protein levels on in vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome*. J Assist Reprod Genet, 2015.
9. Thessaloniki, E.A.-S.P.C.W.G., *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod, 2008. **23**(3): p. 462-77.
10. Roos, N., et al., *Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study*. BMJ, 2011. **343**: p. d6309.
11. Detti, L., et al., *Fertility biomarkers to estimate metabolic risks in women with polycystic ovary syndrome*. J Assist Reprod Genet, 2015. **32**(12): p. 1749-56.
12. Teede, H., et al., *Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(1): p. E107-11.
13. Badawy, A. and A. Elnashar, *Treatment options for polycystic ovary syndrome*. Int J Womens Health, 2011. **3**: p. 25-35.
14. Johnson, N.P., *Metformin use in women with polycystic ovary syndrome*. Ann Transl Med, 2014. **2**(6): p. 56.
15. Legro, R.S., et al., *Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998. **95**(25): p. 14956-14960.
16. Rotstein, A. *POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)*. Available from: <http://www.pathophys.org/pcos/>.
17. Salama, A.A., et al., *Anti-Inflammatory Dietary Combo in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome*. N Am J Med Sci, 2015. **7**(7): p. 310-6.
18. Panidis, D., et al., *Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 583-90.
19. Marzouk, T.M. and W.A. Sayed Ahmed, *Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2015. **28**(6): p. 457-61.

20. Legro, R.S., et al., *Benefit of Delayed Fertility Therapy with Preconception Weight Loss over Immediate Therapy in Obese Women with PCOS*. J Clin Endocrinol Metab, 2016: p. jc20161659.
21. Palomba, S., et al., *Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(2): p. 311-21.
22. Ladson, G., et al., *The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study*. Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 1059-66 e1-7.
23. Tang, T., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **5**: p. CD003053.
24. Rice, S., et al., *Metformin inhibits follicle-stimulating hormone (FSH) action in human granulosa cells: relevance to polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(9): p. E1491-500.
25. Hamed, H.O., *Role of adiponectin and its receptor in prediction of reproductive outcome of metformin treatment in patients with polycystic ovarian syndrome*. J Obstet Gynaecol Res, 2013. **39**(12): p. 1596-603.
26. Ayaz, A., Y. Alwan, and M.U. Farooq, *Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS)*. J Med Life, 2013. **6**(2): p. 199-201.
27. Tso, L.O., et al., *Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(11).
28. Christianson, M.S., et al., *Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey*. J Assist Reprod Genet, 2015. **32**(3): p. 401-6.
29. Huang, X.M., et al., *A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2015. **131**(2): p. 111-116.
30. Legro, R.S., et al., *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4565-92.
31. Abu Hashim, H., *Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence?* Reprod Biomed Online, 2016. **32**(1): p. 44-53.
32. Banaszewska, B., et al., *Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(2): p. 456-61.
33. Kodaman, P.H. and A.J. Duleba, *Statins in the treatment of polycystic ovary syndrome*. Semin Reprod Med, 2008. **26**(1): p. 127-38.
34. Azargoon, A., R. Ghorbani, and Z. Faraji, *Effects of simvastatin pretreatment on clomiphene response in clomiphene - resistant women with polycystic ovary syndrome*. J Family Reprod Health, 2013. **7**(4): p. 165-70.
35. Raval, A.D., et al., *Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD008565.

Anexos

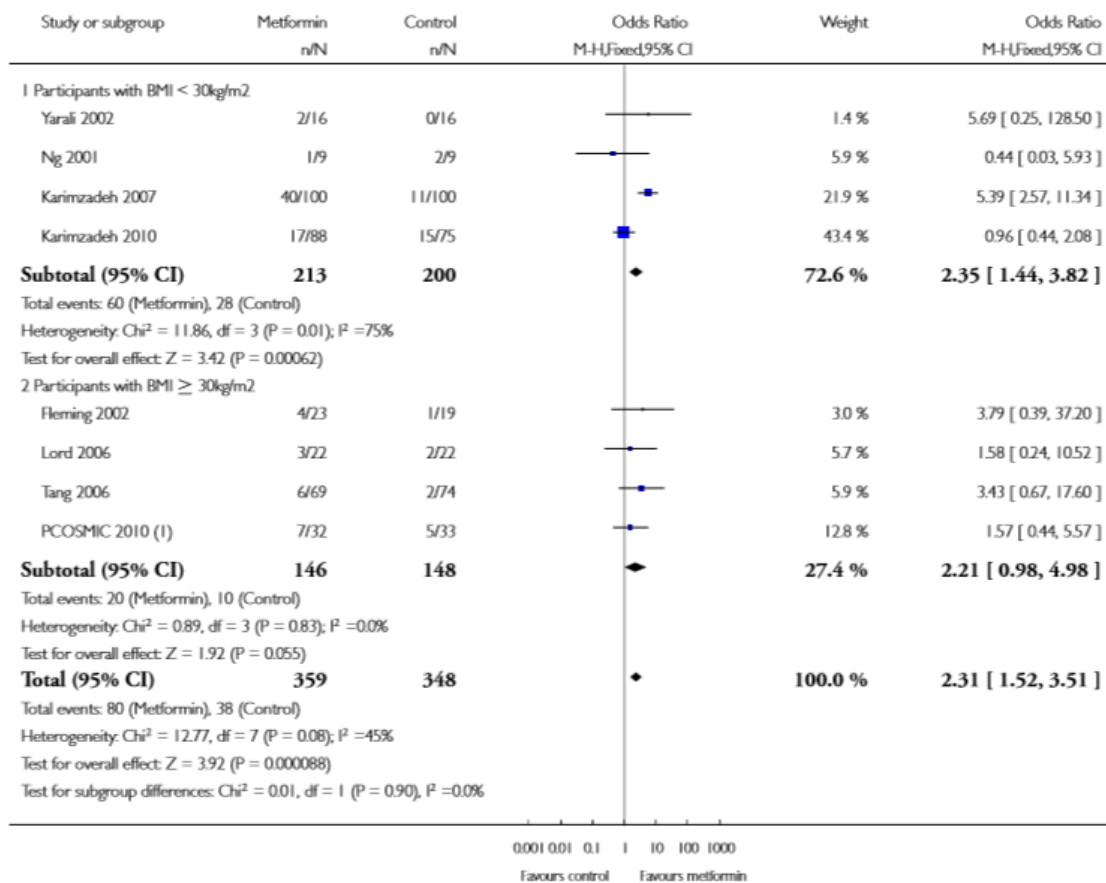
Anexo A

Fisiopatologia do Síndrome do Ovário Poliquístico [16]

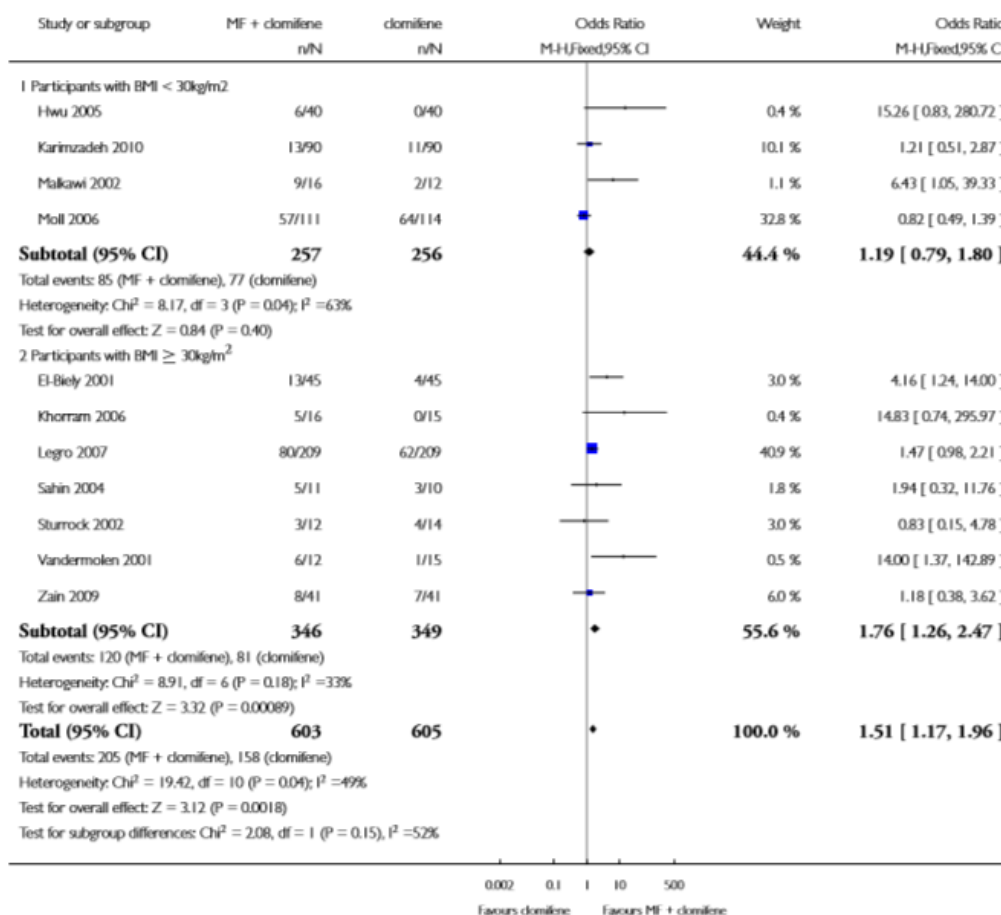


Adaptado de: Rotstein, A. *POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)* disponível em:

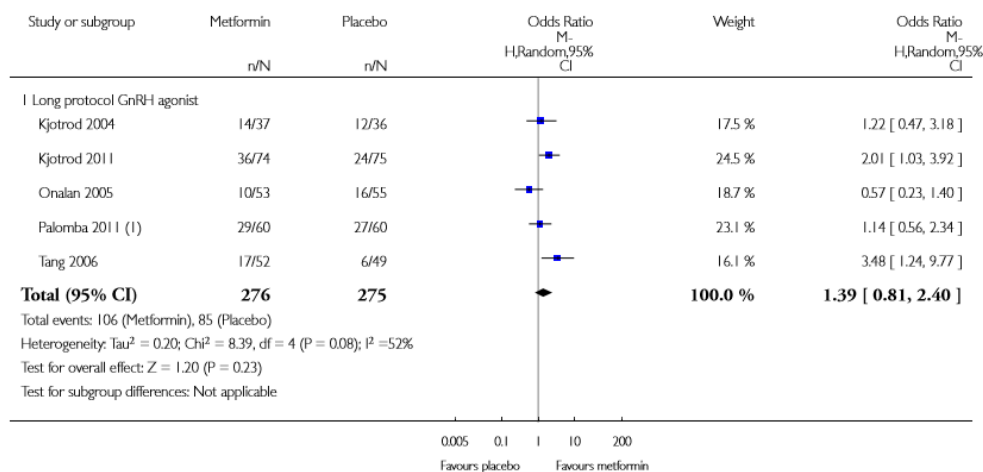
<http://www.pathophys.org/pcos/>

Anexo B-1Metformina vs. Placebo,
Desfecho: Taxa de gravidez clínica

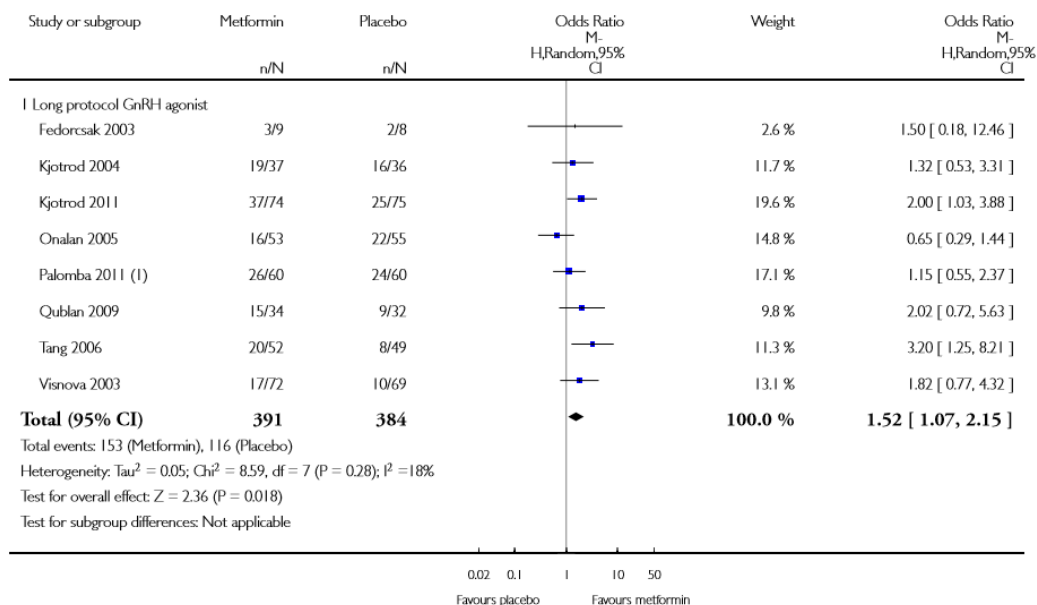
Tang, T., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility.*
Cochrane Database Syst Rev, 2012.

Anexo B-2Metformina + Clomifeno vs. Clomifeno,
Desfecho: Taxa de gravidez clínica

Tang, T., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility.*
Cochrane Database Syst Rev, 2012.

Anexo C-1Metformina vs. Placebo em contexto pré-FIV/ICSI,
Desfecho: Taxa de nados vivos [27]

Tso, L.O., et al., *Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome*.
Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(11)

Anexo C-2Metformina vs. Placebo em contexto pré-FIV/ICSI,
Desfecho: Taxa de gravidez clínica [27]

Tso, L.O., et al., *Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome*.
Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(11)